



Zorginstituut Nederland

201902505

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. de heer
Postbus 291
3700 AG ZEIST

Zorginstituut Nederland
Zorg

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

2021040502

Datum 4 november 2021
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2020014056

Onze referentie
2021040502

Uw referentie
201902505

Uw brief van
17 maart 2020 en
7 september 2021

Gedachte heel

Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) heeft het verslag van de hoorzitting en de aanvullende stukken ontvangen, alsmede uw verzoek om extra informatie.

Definitief advies

Uit het verslag en de aanvullende stukken komen geen feiten of omstandigheden naar voren die het Zorginstituut aanleiding geven het voorlopig advies te herzien. U kunt het voorlopig advies als definitief beschouwen.

Vraag SKGZ

U hebt het Zorginstituut daarnaast de volgende vraag gesteld:

"Valt uit het recent gepubliceerde onderzoek af te leiden dat in de onderhavige kwestie sprake is van rationele farmacotherapie en zo nee, waarom niet?"

Het recent gepubliceerde cohortonderzoek van Groot en van Os levert onvoldoende bewijs om aan te tonen dat afbouwen van fluoxetine over een periode van 56 dagen rationeel is. Uit de studie valt te concluderen dat langzaam afbouwen helpt. Het onderzoek geeft geen antwoord op de vraag hoe afbouwen het beste kan geschieden en of er sprake is van rationele farmacotherapie.

Het betreft een retrospectief cohort studie op basis van een vragenlijst (semi-kwalitatief onderzoek). De opzet van de studie brengt beperkingen met zich mee en gaat gepaard met risico op bias.

- Er is sprake van selectiebias. De aangeschreven populatie vertegenwoordigt enkel individuen die een afbouwopgave met behulp van taperingstrips hebben gedaan. Onbekend is hoeveel antidepressivagebruikers wel konden afbouwen met behulp van geregistreerde doseringen (in combinatie met begeleiding) en wat de patiëntkenmerken van deze individuen zijn. Deze individuen vallen buiten de scope van het onderzoek. De populatie in dit onderzoek vertegenwoordigt daarom niet alle individuen die willen stoppen met antidepressiva en een afbouwopgave doen.

- Vanwege de niet-vergelijkende studieopzet is de grootte van een eventueel placebo of nocebo effect niet te bepalen.
- De analyses zijn onduidelijk. Alleen individuen die een vragenlijst hebben teruggestuurd zijn betrokken bij de analyse. Er werd gerekend met 793 patiënten, terwijl 1240 individuen de vragenlijst hadden ingevuld en ongeveer 2100 patiënten een vragenlijst thuisgestuurd hadden gekregen. Het is onduidelijk of het terecht is dat een deel van de patiënten niet is meegenomen in de analyses.
- In de observationele studie zijn met name individuen geïncludeerd die venlafaxine (41%) of paroxetine (25%) afbouwden. Twee middelen met een korte halfwaardetijd. Slechts 28 individuen (3,4%) gebruikten taperingstrips voor fluoxetine, een middel met een lange halfwaardetijd en het middel waar het in dit geschil om draait. Verder is niet bekend of een afbouwschema met fluoxetine in 56 dagen is onderzocht.

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
4 november 2021

Onze referentie
2021040502

Verzoek om uitleg

Verder hebt u het Zorginstituut verzocht verduidelijking te geven over het volgende:

"In het multidisciplinair document is de mogelijkheid vermeld om af te wijken van de afbouwschema's voor fluoxetine, die in het document zijn vermeld. Het is de commissie echter niet duidelijk of er farmacologisch gezien een reden kan bestaan om hier vanaf te wijken, mede gelet op de lange halfwaardetijd van het middel."

In het Multidisciplinair document staat dat een belangrijke beïnvloedende factor voor ADS de halfwaardetijd van het antidepressivum lijkt te zijn en dat bij middelen met een lange halfwaardetijd – zoals fluoxetine (halfwaardetijd van de actieve metaboliet ≥ 10 dagen) – minder vaak onttrekkingsverschijnselen optreden. De auteurs van het Multidisciplinair document stellen dat het voor fluoxetine, gezien deze lange halfwaardetijd, farmacologisch *waarschijnlijk* niet nodig is om geleidelijk af te bouwen, maar dat indien gewenst een tussenstap van 20 mg/dag mogelijk is. 20 mg fluoxetine is een geregistreerde dosering.

Om in aanmerking te komen voor vergoeding van apotheekbereidingen om een afbouwschema mee vorm te geven, moet er sprake zijn van rationele farmacotherapie (effectiviteit moet blijken uit wetenschappelijk literatuur). In het multidisciplinair document zijn afbouwschema's vermeld. Echter, in de klinische praktijk kunnen gevallen zich voordoen die vragen om een afbouwschema met kleinere tussenstappen dan beschreven in het multidisciplinair document. Afwijking dient wel gemotiveerd en onderbouwd te zijn ('*comply or explain*'). Een voorbeeld is de zogenaamde "ultrarapid metabolizer" waarbij het geneesmiddel bij die ene patiënt versneld wordt gemetaboliseerd. Ook interactie met een ander geneesmiddel kan leiden tot een afwijkende kinetiek. In beide gevallen is de werking van fluoxetine in het lichaam korter en is de kans op fluctuaties in de bloedspiegels groter. Dit kunnen redenen zijn om langzamer af te bouwen. In het dossier van verzoeker heeft het Zorginstituut hierover geen informatie gevonden.

Ik vertrouw erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd.

Hoogachtend,

Zorginstituut Nederland
Zorg

Datum
4 november 2021

Onze referentie
2021040502



Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Geschillencommissie van
Stichting Klachten en Geschillen Zorgverzekeringen (SKGZ)
T.a.v. de heer
Postbus 291
3700 AG ZEIST

2020016985

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

Datum 14 april 2020
Betreft Advies als bedoeld in artikel 114 Zorgverzekeringswet

Zaaknummer
2020014056

Onze referentie
2020016985

Uw referentie
201902505

Uw brief van
17 maart 2020

Bijlage
1

Geachte voorzitter, commissie,

U hebt op 17 maart 2020 aan Zorginstituut Nederland (het Zorginstituut) advies gevraagd als bedoeld in artikel 114, derde lid Zorgverzekeringswet (Zvw). Verzoeker en verweerder hebben een geschil over de vergoeding van taperingstrips met fluoxetine.

Bij uw adviesaanvraag hebt u ons ook een kopie van het dossier gestuurd, maar een verslag van de hoorzitting ontbreekt nog. Het Zorginstituut brengt daarom een voorlopig advies uit, dat nog aangepast kan worden als uit het verslag van de hoorzitting nieuwe feiten of omstandigheden naar voren komen.

In artikel 5 van de tussen partijen overeengekomen zorgverzekering is de aanspraak op farmaceutische zorg omschreven. Dit komt overeen met hetgeen daarover bij en krachtens de Zorgverzekeringswet is bepaald.

Vooraf merkt het Zorginstituut nog op dat zijn adviestaak beperkt is tot de vraag of verzoeker aanspraak heeft op een verstrekking of een vergoeding op grond van de basisverzekering. Het advies van het Zorginstituut kan dus geen betrekking hebben op een beslissing van verweerder op basis van de aanvullende verzekering of coulance.

Farmacotherapeutische beoordeling

Na kennisneming van het geschil heeft het Zorginstituut dit dossier voor een farmacotherapeutische beoordeling voorgelegd aan zijn farmacotherapeutisch adviseur. Deze heeft de stukken bestudeerd en deelt het volgende mee.

Situatie van verzoeker

Verzoeker heeft meer dan 10 jaar fluoxetine gebruikt en wil fluoxetine langzaam afbouwen vanwege de risico's op het antidepressivumdiscontinueringsyndroom (ADS). In overleg met zijn behandelend arts is besloten om af te wijken van het voorgestelde afbouwschema zoals vermeld in Tabel 2 en Tabel 3 in het

Multidisciplinaire document 'Afbouwen SSRI's en SNRI's'. Volgens de behandelaar van verzoeker is afbouw van fluoxetine over een periode van 56 dagen medisch noodzakelijk vanwege angst voor afbouw en eerdere mislukte afbouw poging. Daarnaast is verzoeker van mening dat de taperingstrip een goedkoper alternatief is (meest economisch/doelmatig) dan afbouw conform Tabel 3 en dat daarmee de rationaliteit een feit is.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
14 april 2020

Onze referentie
2020016985

Verweerder heeft de aanvraag tot vergoeding van de taperingstrips met fluoxetine afgewezen. Verweerder voert hierbij aan dat er geen sprake is van rationele farmacotherapie waardoor verzoeker geen aanspraak kan maken op vergoeding ten laste van de basisverzekering.

Juridisch kader

Het geschil betreft taperingstrips met fluoxetine (een SSRI). De fluoxetinetabletten die in de taperingstrips zijn verpakt zijn een apotheekbereiding. Op grond van het Besluit zorgverzekering (Bzv) komen apotheekbereidingen voor vergoeding in aanmerking indien er sprake is van rationele farmacotherapie en er geen geregistreerd (nagenoeg) gelijkwaardig geneesmiddel beschikbaar is.

Rationele farmacotherapie is een behandeling, preventie of diagnostiek van een aandoening met een geneesmiddel in een voor de patiënt geschikte vorm, waarvan de werkzaamheid en effectiviteit blijkt uit wetenschappelijke literatuur en die tevens het meest economisch is voor de zorgverzekering.

Beoordeling

Afbouwen met kleinere tussenstappen dan mogelijk is met geregistreerde doseringen kan in sommige individuele gevallen aangewezen zijn. Er is dan wetenschappelijk bewijs nodig dat het afbouwschema effectief en werkzaam is.

Richtlijnen

In september 2018 heeft de beroepsgroep (KNMP, NHG, NVvP) in samenwerking met de patiëntenorganisatie MIND een multidisciplinair document ontwikkeld over de afbouw van antidepressiva.¹ Het document voorziet onder meer in afbouwschema's met stapgroottes en voorwaarden voor afbouw. Hierin staat dat een belangrijke beïnvloedende factor voor ADS de halfwaardetijd van het antidepressivum lijkt te zijn en dat bij middelen met een lange halfwaardetijd – zoals fluoxetine (halfwaardetijd van de actieve metaboliet ≥ 10 dagen) – minder vaak onttrekkingsverschijnselen optreden. De auteurs van het multidisciplinair document stellen dat het voor fluoxetine, gezien deze lange halfwaardetijd, farmacologisch waarschijnlijk niet nodig is om geleidelijk af te bouwen, maar dat indien gewenst een tussenstap van 20 mg/dag (een geregistreerde dosering) mogelijk is.

Een afbouwschema waarin fluoxetine in 56 dagen wordt afgebouwd, zoals bij verzoeker is toegepast, is niet vermeld in het multidisciplinair document.

Het multidisciplinair document stelt tevens dat wat als lichte, matige of ernstige onttrekkingsverschijnselen wordt ervaren subjectief is en verschilt per patiënt.

¹ KNMP, MIND, NHG, NVvP, multidisciplinair document 'Afbouwen SSRI's & SNRI's', september 2018. Te raadplegen via: <https://www.knmp.nl/actueel/nieuws/nieuws-2018/document-afbouwen-antidepressiva-geeft-houvast-aan-patiënt-arts-en-apotheker>

Goede begeleiding bij het afbouwen is daarom belangrijk. Indien er gaandeweg het afbouwen lichte of matige onttrekkingsverschijnselen optreden, is geruststelling over de voorbijgaande aard hiervan vaak op zijn plaats. In overleg en afstemming met de patiënt kunnen deze symptomatisch met medicatie worden behandeld.

Literatuursearch

Het Zorginstituut heeft een literatuursearch uitgevoerd in PubMed naar publicaties over het afbouwen van fluoxetine 56 dagen tijd.² Er werden 11 artikelen gevonden, zie bijlage 1 voor de literatuurlijst. De gevonden artikelen hebben geen betrekking op het afbouwen van fluoxetine bij de indicatie van verzoeker. De werkzaamheid en effectiviteit van afbouwen van fluoxetine over een periode van 56 dagen blijkt dan ook niet uit wetenschappelijke literatuur.

Conclusie

Er kan niet geconcludeerd worden dat sprake is van rationele farmacotherapie. De werkzaamheid en effectiviteit van afbouwen van fluoxetine over een periode van 56 dagen blijkt niet uit wetenschappelijke literatuur. Verzoeker kan daarom geen aanspraak maken op vergoeding ten laste van de basisverzekering van taperingstrips met fluoxetine waarmee het gebruik van fluoxetine in 56 dagen afgebouwd wordt.

Het advies

Het Zorginstituut heeft kennisgenomen van de stukken en beoordeeld of verweerder terecht het gevraagde heeft afgewezen. Gelet op het bovenstaande adviseert het Zorginstituut tot afwijzing van het verzoek.

Hoogachtend,

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
14 april 2020

Onze referentie
2020016985

² Literatuursearch op 27 maart 2020 in PubMed met de zoektermen: ("Fluoxetine"[MeSH] OR fluoxetine) AND (taper* OR discontinu*) From 2018/01/01 to 2020/03/27 en Species: Humans. Artikelen sinds het verschijnen van het multidisciplinaire document.

Bijlage 1

Resultaten van de PubMed literatuursearch uitgevoerd op 27 maart 2020 met de zoekwoorden: ("Fluoxetine"[Mesh] OR fluoxetine) AND (taper* OR discontinu*)
From 2018/01/01 to 2020/03/27 en Species: Humans.
Er zijn 11 publicaties gevonden:

- 1 Siroosbakht et al. [Which of available selective serotonin reuptake inhibitors \(SSRIs\) is more effective in treatment of premature ejaculation? A randomized clinical trial.](#) Int Braz J Urol. 2019 Nov-Dec;45(6):1209-1215. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0121.
- 2 Duffy et al. [A randomised controlled trial assessing the use of citalopram, sertraline, fluoxetine and mirtazapine in preventing relapse in primary care patients who are taking long-term maintenance antidepressants \(ANTLER: ANTidepressants to prevent relapse in dEpReSSION\): study protocol for a randomised controlled trial.](#) Trials. 2019 Jun 3;20(1):319.
- 3 Hekmatjah et al. [Citalopram-Associated Alopecia: A Case Report and Brief Literature Review.](#) Curr Drug Saf. 2019;14(2):167-170.
- 4 Slee et al. [Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis.](#) Lancet. 2019 Feb 23;393(10173):768-777. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31793-8. Epub 2019 Jan 31.
- 5 Papp and Onton. [Brain Zaps: An Underappreciated Symptom of Antidepressant Discontinuation.](#) Prim Care Companion CNS Disord. 2018 Dec 20;20(6).
- 6 Bet et al. [Discontinuing venlafaxine by switching to fluoxetine.](#) Tijdschr Psychiatr. 2018;60(11):782-785.
- 7 Bahar et al. [The impact of CYP2D6 mediated drug-drug interaction: a systematic review on a combination of metoprolol and paroxetine/fluoxetine.](#) Br J Clin Pharmacol. 2018 Dec;84(12):2704-2715.
- 8 Andrade. [Relative Efficacy and Acceptability of Antidepressant Drugs in Adults With Major Depressive Disorder: Commentary on a Network Meta-Analysis.](#) J Clin Psychiatry. 2018 Mar/Apr;79(2). pii: 18f12254.
- 9 Abou Kassm and Naja. [Looking for bipolarity in antidepressant discontinuation manic states: Update and diagnostic considerations of the phenomenon.](#) J Affect Disord. 2018 Aug 1;235:551-556.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
14 april 2020

Onze referentie
2020016985

- 10 Bahar et al. [Discontinuation and dose adjustment of metoprolol after metoprolol-paroxetine/fluoxetine co-prescription in Dutch elderly.](#) Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2018 Jun;27(6):621-629.
- 11 Cipriani et al. [Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis.](#) Lancet. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21. Review.

Zorginstituut Nederland
Zorg I

Datum
14 april 2020

Onze referentie
2020016985